

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2003001095 A**

(43) Date of publication of application: **07.01.2003**

(51) Int. Cl. **B01J 13/00**
A61K 7/00, A61K 9/06

(21) Application number: **2001193784**

(71) Applicant: **HABA LABORATORIES INC**

(22) Date of filing: **26.06.2001**

(72) Inventor: **YOSHIMURA ATSUSHI**

**(54) METHOD OF MANUFACTURING SOFT
MICROSPHERE GEL EASILY DECAYED BY
EMBROCATION**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method of manufacturing a microsphere gel easily decayed by embrocation.

SOLUTION: While a liquid oil solution dissolved with

a polysaccharide ester is kept at a temperature above the gelatinization temperature of this solution, the solution is finely dispersed into a non-solvent of liquid oil and thereafter the dispersion is poured into an equivalent amount or above of the separately prepared liquid oil and is cooled and gelatinized and the non-solvent is recovered and is dispersed into the same solvent as a gel forming solvent, by the soft microsphere gel of 100 to 3,000 μm is obtained.

COPYRIGHT: (C)2003,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-1095

(P2003-1095A)

(43) 公開日 平成15年1月7日(2003.1.7)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード(参考)
B 0 1 J 13/00		B 0 1 J 13/00	F 4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	C 4 C 0 8 3
			J 4 G 0 6 5
			K
			R
審査請求 未請求 請求項の数 8 O L (全 10 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-193784(P2001-193784)

(22) 出願日 平成13年6月26日(2001.6.26)

(71) 出願人 397031599

株式会社ハーバー研究所

東京都新宿区西新宿1-23-3

(72) 発明者 吉村 淳

東京都新宿区西新宿1-23-3 株式会社

ハーバー研究所内

(74) 代理人 100089314

弁理士 大多和 明敏 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 塗擦によって容易に崩壊する軟質微小球ゲルの製造方法

(57) 【要約】

【課題】 塗擦によって容易に崩壊する微小球ゲルの製造方法の提供

【解決手段】 多糖エステルを溶解した液状油溶液を、該溶液のゲル化温度以上の温度に保ちながら、液状油の非溶媒中に細分散せしめたのち、別途用意した等量以上の液状油中に注いで冷却、ゲル化せしめ、非溶媒を回収してゲル形成溶媒と同一溶媒に分散した、100～3000μmの軟質微小球ゲルを得る。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ゲル形成用液状油に多糖エステルを1～15wt%となるように溶解して液状油溶液となし、これを加温下に、該液状油と相溶性を有しない非溶媒中に注ぎ攪拌したのち、得られた細分散液を上記ゲル形成用液状油と同種液状油冷却分散媒に加えて、冷却、ゲル化させ、ゲル形成液状油と同種液状油に分散して得られることを特徴とする、平均粒径100～3000 μ mの軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項2】 液状油が、スクワラン、スクワレン、流動パラフィン、流動イソパラフィン、植物抽出油の1種または2種以上である請求項1記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項3】 液状油と相溶性を有しない溶媒が、1種または2種以上の低級アルコールである請求項1又は2記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項4】 低級アルコールが、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコールから選ばれるものである請求項3記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項5】 低級アルコールが40wt%以下の水分を含有するものである請求項3又は4記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項6】 非溶媒をゲル形成液状油の等量～10倍量用いる請求項1、2、3、4又は5記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項7】 軟質微小球ゲルの製造に用いる液状油、該液状油と相溶性を有しない非溶媒又は冷却分散媒が、請求項1～6記載の工程から分離回収された液状油、該液状油と相溶性を有しない非溶媒あるいは冷却分散媒である請求項1、2、3、4、5又は6記載の軟質微小球ゲルの製造方法。

【請求項8】 請求項1、2、3、4、5又は6記載の方法により製造される、平均粒径100～3000 μ mの軟質微小球ゲル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、塗擦によって容易に崩壊する軟質微小球ゲルの製造方法及び該方法によって得られる優れた性質を有する軟質微小球ゲルに関する。即ち本発明はゲル化剤をゲル形成液状油に溶解した液状油溶液を、加温下に該液状油と相溶性を有しない非溶媒中に細分散した後、これを上記と同種の液状油（冷却分散媒）中に注いで分散、冷却してゲル化せしめ、ゲル形成溶媒と同種溶媒に分散する軟質微小球ゲルの製造方法に関するものである。この軟質微小球ゲルは、色素、香料、薬剤、界面活性剤、各種微粒子などを内封させることが可能なため、化粧品、医薬品などの分野において広く利用することが出来る親油性の軟質微小球ゲル

の製造方法である。また、軟質性の微小球ゲルであるため崩壊塗布性にも優れ、かつ皮膚刺激が少なく、安全性に優れているので化粧品或いは医薬品分野において基材として有用である。さらに、生分解性成分から構成されているため環境にも影響を与えず広範な利用が可能である。

【0002】

【従来技術】従来、化粧品及び医薬品の分野において、ゲル化剤を溶解してゲル状物となしこれを破碎して乳化物を得る方法、或いは、ゲル化剤を溶解した油状成分を水溶液中において分散乳化物を得る方法があるが、いずれもゲル化剤は乳液の安定化効果を期待するものであって、得られる微粒子は100 μ m未満のものであり、100 μ m以上の粒径を有する微小球ゲルを作製することを目的とするものではなかった。これまでの多くの微粒子は、物理的な耐性が保持され、そのままでは肌への付着性が困難であるばかりでなく、粒子崩壊性かつ被膜性に乏しいため肌へのエモリエント効果や保護効果が期待できるものではなかった。

【0003】こうした点を改善する案として、崩壊塗布性を有する微粒体の提案、即ち、特開平3-181584号公報及び特開平7-277936号公報記載の発明がある。前者は加圧崩壊性球状粉体に紫外線吸収剤を吸着せしめた紫外線遮蔽粉体であって、この粉体は異種の粉体を集合させた親水性の複合粉体である。また、後者は（A）紫外線吸収剤を含有する油性成分及び（B）ワックス及び／又は油ゲル化剤成分を（C）粉体成分に吸着させてなる、平均粒径1～100 μ mの加圧崩壊性を有する紫外線遮蔽粉体であって、これは親油性ではあるものの異種の粉体を集合させた複合粉体である。これらはいずれも塗布時に指などの加圧により崩壊するが、均一な被膜性及びエモリエント効果は得られないばかりか、粒径が1 μ mから100 μ mと小さく、視覚的にも存在感の劣るものである。従来から親水性の粒状物は広く検討されており多くの報告があるが、崩壊性を有する親油性のものは殆どなく、特に化粧品、医薬品を対象とした容易に崩壊する微小ゲルの技術は上記公報しか見当たらない。しかし、上記公報のものは粉体を集合させた複合粉体であり、本発明の油性ゲルをベースにした微小球ゲルとは構成、製法、膜感性が本質的に異なるものといえる。また親水性粒子は親油性の添加剤、薬剤、色素、香料などを内包させることが困難なため、親油性物質の徐放効果などは期待できない。さらに、親水性であるが故に油性系の溶媒に対する分散性に劣るものである。特に、粒径が ϕ 1～100 μ mの微小粒子は液状油に均一分散させることが困難である。この解決方法として、油性系のワックスやゲル化剤で表面処理（コーティング）などを施し、油剤などに対する混和性、分散性を改善しているが、この場合の微粒子の芯物質はチタン等の金属か、合成樹脂の粉体で本発明の微小球ゲルとは構成

上、本質的に異なるものである。また上記の方法では粉末化に噴霧乾燥法を採用しているが、こうした方法はより粒子が微粉化するだけでなく、均一な球形を形成させることが困難となり、視覚的にも優れたものが得られないのである。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、塗擦によって崩壊する崩壊塗布性を有し使用感に優れたものであって、視覚的にも優れた、ゲル形成溶媒と同種溶媒に分散する親油性の軟質微小球ゲルを製造する方法、それによって得られる軟質微小球ゲルの提供を目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】上記課題に鑑み、本発明者らは、塗擦によって崩壊塗布性を有しかつ使用感に優れた、ゲル形成溶媒と同種溶媒に分散する親油性の軟質微小球ゲルの製造方法に関して鋭意研究した結果、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、液状油にゲル化剤たるデキストリン脂肪酸エステル等の多糖エステルを1～15wt%となるように溶解して液状油溶液（以下、液状油溶液）となし、これを加温下に、該液状油と相溶性を有しない非溶媒中に注ぎ攪拌して細分散せしめたのち、上記液状油と同種液状油である冷却分散媒中加入して冷却、ゲル化させることによって、ゲル形成溶媒と同種溶媒に分散することを特徴とする、平均粒径100～3000 μ mの軟質微小球ゲルの製造方法である。

【0006】また、本発明は、上記記載の液状油が、スクワラン、スクワレン、流動パラフィン、流動イソパラフィン、植物抽出油の1種または2種以上である軟質微小球ゲルの製造方法である。ゲル形成液状油と冷却分散媒とはこの液状油から選択され、両者は同一であることが好ましいが、同一でなくても良い。さらに本発明は、上記液状油と相溶性を有しない非溶媒が、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、n-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコールなどの炭素数1ないし4の低級アルコールから選ばれる1種または2種以上である軟質微小球ゲルの製造方法である。また、本発明は、上記記載の低級アルコールが40wt%以下の水分を含有することをも特徴とする軟質微小球ゲルの製造方法である。さらにまた本発明は、上記記載の非溶媒、即ち低級アルコール、又は水分を含む低級アルコールの量が、上記デキストリン脂肪酸エステル等の多糖エステルを溶解する液状油の等量～10倍量用いる軟質微小球ゲルの製造方法である。そしてまた本発明は、軟質微小球ゲル形成液状油、低級アルコール又は冷却分散媒が、上記記載の工程から回収された液状油、低級アルコール、水分を含む低級アルコールあるいは冷却分散媒である軟質微小球ゲルの製造方法である。

【0007】本発明の軟質微小球ゲルは塗擦によって容

易に崩壊し、肌になじみ易いため、色素、香料、薬剤、各種微粒体などを添加または添加せずして化粧品、医薬品などの基材として或いは添加剤として有用である。また界面活性剤などを併用することによって微小球ゲル粒子の改質を行ない汎用性を高めることができる。

【0008】本発明に用いる多糖エステルは、重合度10～50の糖に主として高級脂肪酸をエステル化したものであり、デキストリン脂肪酸エステル、デンプン脂肪酸エステル、バクモンドウ脂肪酸エステル、蔗糖脂肪酸エステルなどがその例として挙げられるが、中でもデキストリン脂肪酸エステルが最も好ましく用いられる。高級脂肪酸としては炭素数が12～24の飽和脂肪酸が一般的である。その具体例としては、デキストリン脂肪酸エステルとしては、脂肪酸が飽和脂肪酸であるステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸などのエステルのほか、それらの混合脂肪酸、即ち、パルミチン酸とステアリン酸の混合脂肪酸エステルなどが挙げられる。また、デキストリンの飽和脂肪酸と分岐脂肪酸との混合エステルとしてはパルミチン酸・イソステアリン酸混合エステル、パルミチン酸・2-エチルヘキサン酸混合エステルなどが挙げられる。また、デンプン脂肪酸エステルの脂肪酸としてはステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸エステルが挙げられる。バクモンドウ脂肪酸エステルとしてはステアリン酸、パルミチン酸、ミリスチン酸などの飽和脂肪酸エステルが挙げられる。蔗糖脂肪酸エステルとしては蔗糖の高級脂肪酸多価エステルとしてシュガーワックス（第一工業薬品製）が用いられる。該多糖エステルは市販されており、主としてC数が16のパルミチン酸エステルはレオパールKLの商品名（千葉製粉株式会社製）で、また、その一部分が分岐脂肪酸でエステル化された多糖エステルはレオパールTT名で市販され（千葉製粉株式会社製）、油性のゲル化剤、増粘剤として化粧品、医薬品全般に広く利用されている安全性の高いものである。

【0009】上記多糖エステルは、液状油に1wt%以上加えて加熱溶解後冷却することによって油性ゲルを形成する特性を有するが、本発明ではこれを微小球ゲルのゲル化剤として利用する。ゲルを形成する溶媒は、室温で液状を呈する主として非極性の液状油であって、該多糖エステルを溶解し、ゲルを形成するものであればいずれも使用できるが、本発明では、スクワラン、スクワレン、流動パラフィン、流動イソパラフィン、植物抽出油などから選ばれる1種または2種以上を単独又は混合して使用することが出来る。

【0010】前記液状油において、スクワランは、スクワレンを水素により還元処理して得られる油状物質である。スクワレンは深海サメの肝油中、あるいはオリーブ油、綿実油などの植物油中に存在する比較的含有量の多い油性成分である。人の皮脂成分としても存在する安全性に優れた油状成分である。また、流動パラフィンは、

石油系留分から固形パラフィン、不飽和および芳香族炭化水素を除いて精製したものであり、流動イソパラフィンは、*i*so-ブテンと*n*-ブテンとの共重合体を水素添加したものである。さらに、植物抽出油は、オリーブ、サフラワー、ホホバ、グレープシード、ヒマワリ、アボガド、アカデミアナッツ、大豆などの植物油脂のほかに、各種種子の胚芽油などである。これら液状油を単独または2種以上を混合して使用する。

【0011】本発明に使用する多糖エステル液状油に対する溶解温度は、均一溶解する温度、すなわち80℃以上に加熱することによってほぼ澄明に溶解する。この溶液は冷却することによってゲルを形成する。用いる多糖エステルの量としては、液状油中に1~15wt%量、好ましくは3~10wt%量を用いることが有効である。この濃度範囲で作製したゲルは塗擦によって容易に崩壊し、平均粒径が100~3000μmの軟質微小球ゲルを形成する。しかし、1wt%未満ではゲル化能に劣るためしっかりまとまった球状ゲルは得られない。また、15wt%を超えると溶液粘性が高くなり非溶媒中における液滴の分散粒子に大きさおよび形状のバラツキが生じ、塗擦による崩壊性に劣り100~3000μmの微小球ゲルは得難くなる。

【0012】前記したように、本発明では液状油と相溶性を有しない非溶媒は、低級アルコールから選ばれる1種または2種以上を単独又は混合して使用する。該非溶媒としては、メチルアルコール、エチルアルコール、*n*-プロピルアルコール、*n*-ブチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコールなどの低級アルコールを単独あるいは混合して用いるが、それらの中でも安全性、低粘性、液状油に対する分散性などからエチルアルコールが好ましい。

【0013】また、上記した非溶媒には40wt%以下の水分を含有させることによって、より均一な軟質微小球ゲルを作製することができる。水分が40wt%以上では非溶媒である低級アルコールの分散性が低下するため均一な球状微粒子が得られない。すなわち、非溶媒中に細分散した液状油溶液の液滴が不安定性を増し好ましい微小球ゲルが得られない。非溶媒中の水分が40wt%以下であるとき、微小球ゲル作製後の非溶媒と液状油との分離性が促進され溶剤の回収が容易となる特長を示す。

【0014】多糖エステルが溶解した液状油溶液を上記非溶媒に加えるときの温度は、非溶媒が室温に保たれている場合、40~80℃が好ましい。80℃を超えると非溶媒の蒸気圧が高くなり安全性上好ましくない。また、40℃より低い場合、液状油溶液を冷却分散媒中に注入する前にゲル化が進行するため球状の均一な微小球ゲルは得られない。液状油溶液を非溶媒に加える温度は、非溶媒の温度が室温付近の場合には、多糖エステルの濃度によって異なり、液状油溶液のゲル化温度よりも

若干高めに設定することにより冷却分散媒と混合・攪拌した際、球状の良好な液滴を形成する。

【0015】非溶媒の温度は、室温以上であっても、室温以下であっても何ら問題はないが、温度が高いほど次ぎの工程の冷却分散媒における微小球ゲルのゲル化に時間を要し、液状油溶液の液滴が不安定性を増す。この結果、粒径の制御が困難となるため前記したように非溶媒の温度は、15~25℃程度の室温が溶液の扱いやすさ、および粒径の良好な微小球ゲルが得られる点から望ましい。

【0016】本発明で用いる非溶媒は、多糖エステルを溶解した液状油溶液を該非溶媒中に細かな液滴として分散せしめる分散媒としての役割を果たす。この場合の非溶媒の量は上記ゲル形成性液状油に対する重量比で等量~10倍量使用する。非溶媒の量が等量を下まわれば液状油溶液が過剰となり該溶液の注入初期には液滴として分散するものの、注入量の増加に伴って加えた液状油溶液の量が非溶媒を上まわるため液滴として不安定となり分散できず冷却分散媒中で冷却しても一部微小球ゲルを形成するものの均一な微小球ゲルは得られない。また、非溶媒の量が液状油溶液の10倍量以上では、微小球ゲルは形成するものの非溶媒量が過剰となるだけでなく、冷却分散媒量も自ずと多く必要となり、微小球ゲルの実質濃度が下がり、ゲル回収効率が低下するため好ましくない。なお、前記の非溶媒の量が液状油に対し重量比で等量~10倍量という条件下では、液滴の粒径は微小球ゲル形成後平均粒径において100~3000μmを与える。本発明の粒子が100μm以上と大きいことは目に見える大きさという事、即ち、視覚的に存在感のある大きさのため、例えば、着色した微小球ゲルを複数組み合わせる事によって多彩な粒子が分散するカラフルな基材を得る事も出きる。視覚的な意味からすると300μm以上が好ましく、更にゲルの安定性から見て300~2000μm程度が実用的に見て好ましい。

【0017】非溶媒中に注入した液状油溶液を分散する時の攪拌は、均一に混合できるものであればどんなものでも良い。粒径の制御はこのときの混合液の温度が影響するものの、攪拌速度が重要である。通常十字のプロペラ攪拌機を用い300rpm程度で数分間攪拌すれば充分である。ディスパーやホモミキサーなどの高速攪拌機も使用できるがそれほどの強力攪拌を行わなくとも充分期待する微小球ゲルが得られる。特に、粒径を小さくする場合は、プロペラ攪拌機の回転速度を100~1500rpmの範囲で上昇させることによって本発明の範囲において粒径を次第に小さくすることができる。

【0018】また、本発明に用いる冷却分散媒は、前記した液状油を用いることができる。すなわち、スクワレン、スクワレン、流動パラフィン、流動イソパラフィン、植物抽出油などを用いることができるが、この場合、特に重要なことは糖エステルの溶媒として用いた液

状油と同一の溶媒を冷却分散媒として用いることができる点にある。

【0019】一般に、液状油ゲルは同一あるいは同種の溶媒中ではその大半が溶解してしまい、長期間微小球ゲルを保持できない、また、粒子が微小化すればするほどゲル粒子の表面積が大きくなるため周囲の影響を受け易くなる。このため、ゲルを形成する溶媒と同一または同種の希釈溶媒中では球状の微粒子ゲルなどは到底作製できないのが通常である。ところが本発明者らは鋭意検討の結果、本発明の方法により、上記した液状油と同一または同種の溶媒中においてもしっかりと、まとまりのある優れた軟質微小球ゲルを作製できることを初めて見出した。ゲル形成溶媒と冷却分散媒については、化粧品や医薬への配合上、或いは利用上、異種溶剤の併用は避けたい場合が多く、又良質の液状油であればあるほど、また高純度品であればあるほど、単一のものを使用した。このようにして得られるゲルは、微小球ゲル粒子が塗擦可能な適度の硬さを保持し、同種の分散媒中に容易に溶出することなく安定であり、ゲル表面が粗雑でないため、化粧品や医薬に用いた場合、優れた効果が奏せられるものである。なお、液状油と冷却分散媒との溶媒同志の組合せでは、以後の化粧品の状態、配合成分、あるいは取り扱い性から同一の溶媒を用いることがもっとも合理的であるが、やむを得ない事情の場合には液状油と異なった冷却分散媒を用いることもできる。

【0020】用いられる冷却分散媒の量は、前記した多糖エステルを溶解した液状油と重量比で等量から10倍程度の量、好ましくは2〜5倍量が適量である。該冷却分散媒中に分散後緩やかに攪拌しながら冷却することによってしっかりと、まとまりのある軟質微小球ゲルを作製することができる。このときの冷却は室温下での空冷によってほぼ満足できる軟質微小球ゲルが得られるが、ジャケット付き容器に移して10℃以下まで強制的に冷却することによって短時間にまとまりのある微小球ゲルを得ることもできる。仮に、この冷却温度が室温より高いと冷却過程において一旦分散した液状油溶液の液滴が次第に融合し、粒径がバラツキ、しっかりとまとまりのあるゲルが得難い。冷却方法は特に限定するものではないが、上記室温以下に冷却できるものであればどんな方法でも良い。

【0021】また、得られた軟質微小球ゲルは遠心分離することによって微小球ゲルを濃縮することができる。前記液状油中に分散した軟質微小球ゲルの分散溶液は遠心機により緩やかに分離することによってゲル粒子間の相互付着を起こすことなくゲル濃度を上げることができる。この遠心分離操作は経済的な問題はあるものの短時間に軟質微小球ゲルおよび溶剤の回収するには好都合である。

【0022】軟質微小球ゲルの温度安定性は、主として液状油中の多糖エステルの濃度に依存するが、スクワラ

ンを液状油として作製した軟質微小球ゲルを対象とした場合は多糖エステル濃度が5wt%以上では45℃以下の温度耐性を与える。7.5wt%では50〜53℃程度の温度でもゲルとして微小球を保持する。

【0023】非溶媒に分散した液状油溶液は、冷却分散媒において軟質微小球ゲルを形成した後攪拌を停止することによって次第に該微小球ゲルが下層に沈降する。同時に非溶媒は冷却分散媒と相溶しないため静置によって比重差により容易に最下層に分離する。このためこれを回収して再利用することができる。1例をあげるならば、スクワランを液状油として用い、エタノールを非溶媒として用いた場合は、エタノールが下層に分離し、上層にはスクワランが存在する。上層のスクワランの下部に微小球ゲルが沈降、分離するため、比較的透明な原液状態を保持したエタノールおよびスクワランを回収することができる。この結果、軟質微小球ゲルを濃縮することができる。こうして回収した溶媒は、再び液状油および非溶媒として何度も再利用することができる。

【0024】また、このエタノールの水分を40wt%以下好ましくは10〜20wt%とすることによって、液状油溶液の細分散性が改善されるとともに冷却分散媒中におけるエタノールの分離性が向上し、回収率が上る。

【0025】また、軟質微小球ゲルのゲル化力を高めたり、ゲル物性を改良する目的で、ワックス、固形油脂、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、合成エステル、ゲル化剤などをデキストリン脂肪酸エステル等の多糖エステルと併用することもできる。例えば、ワックス類としては、パラフィンワックス、キャンデリラワックス、カルナバロウ、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、セラックロウなど、固形油脂としては、カカオ脂、ヤシ油、パーム油、牛脂、豚脂、モクロウ、硬化ひまし油などがあげられ、炭化水素としては、パラフィン、セレシン、マイクロクリスタリンワックスなどが、高級脂肪酸としては、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ヘン酸などがあげられ、高級アルコールとしては、セチルアルコール、ステアリアルアルコールなどの直鎖アルコールの他にコレステロールなどの分岐アルコールなどがあげられ、また、合成エステルとしては、トリグリセリドなどが、ゲル化剤としては、ステアリン酸アルミニウム、蔗糖パルミチン酸エステル、バクモンドウステアリン酸エステルなどがあげられる。

【0026】また、液状油中に着色料、香料、ビタミン、薬剤、紫外線吸収剤、殺菌剤、酸化防止剤、マイクロカプセル、各種微粒体、界面活性剤などを溶解または分散させ軟質微小球ゲル中に内封させることも有効である。

【0027】

【発明の実施の形態】以下に実施例1〜18および比較例1〜4をあげてさらに具体的に製造方法を説明すると

ともに、各実施例において得られた微小球について化粧品又は医薬品の基剤としての可能性を塗布試験により評価した。なお、本発明はこれらに実施例により限定されるものではない。

【0028】実施例1

(軟質微小球ゲルの製法) 液状油としてスクワラン(日石化学(株)製)19gに、多糖エステルとしてパルミチン酸デキストリン(商品名:レオパールKL、千葉製粉(株))を5wt%の濃度になるように1gを混合し、かきまぜながら90℃まで加熱して溶解させパルミチン酸デキストリンのスクワラン液状油溶液を調製した。これを80℃に冷却したのち室温の非溶媒のエチルアルコール(日本アルコール販売(株)製品)40g中に注ぎ、十字のプロペラ攪拌機により300rpmで1分間攪拌する。これを直ちに別途用意したスクワラン100g中に注ぎ緩やかにかきまぜながら冷却、ゲル化した(必要に応じて氷水を用い10℃程度まで冷却する)。これを静置して上層と下層とに分離し、下層部の透明な

(ゲル破壊強度)

パルミチン酸デキストリン (wt%)	3	5	7	10	15
ゲル破壊強度(g)	7	35	110	220	540

【0031】上表は微小球ゲルの指標として上記ブロックゲルのゲル破壊強度(g)を示したものである。なお、流動パラフィン(＃70)10wt%のゲル破壊強度の値は205gであった。

【0032】(軟質微小球ゲルの平均粒径および標準偏差) 光学顕微鏡を用いて以下の実施例で作製した軟質微小球ゲルの粒径を測定し、平均粒径および標準偏差により粒子の大きさおよびバラツキを求め、これを表2に示した。

【0033】実施例2

実施例1のパルミチン酸デキストリンを0.6g(スクワラン中の濃度が3.0wt%)を使用した以外は実施例1の製法と同様におこない、軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0034】実施例3

実施例1のパルミチン酸デキストリンを1.5g(スクワラン中の濃度が7.5wt%)を使用した以外は実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0035】実施例4

実施例1のパルミチン酸デキストリンを2.0g(スクワラン中の濃度が10wt%)を使用した以外は実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2

エチルアルコール層は再利用するため回収した。残る上層部のスクワラン層は下部に微小球ゲルが沈降するため上部のスクワラン液を回収して、高濃度の軟質微小球ゲルを得た。また、別に軟質微小球ゲルのゲル破壊強度の指標とするため、次に示すように液状油溶液をそのままゲル化させ、ブロック状ゲルとしてゲル強度を測定した。

【0029】(ゲル強度の測定) 液状油にスクワランを使用し、これに多糖エステルとしてパルミチン酸デキストリン(商品名:レオパールKL)を、3、5、7、10、および15wt%となるように分散して50mlビーカー中に30g採り90℃で加熱溶解して24時間静置してブロック状のゲルを作製する。これを20℃下にレオメーター(不動工業製)を用いて、φ20mmのアダプターによりゲル強度(g)を測定し、微小球ゲルのゲル破壊強度の指標とした。

【0030】

【表1】

に示した。

【0036】実施例5

実施例1のパルミチン酸デキストリンを0.8g(スクワラン中の濃度が4wt%)およびステアリン酸を0.2g(同濃度が1wt%)をスクワラン19gに加え90℃に加熱溶解した後は実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0037】実施例6

実施例1のパルミチン酸デキストリンを0.6g(スクワラン中の濃度が3wt%)およびステアリン酸を0.4g(同濃度が2wt%)とした以外は実施例5の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0038】実施例7

ステアリン酸をコレステロール(0.4g)に置き換えた以外は実施例6の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0039】実施例8

ステアリン酸をヤシ油(0.2g)に置き換えた以外は実施例5の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0040】実施例9

スクワランが18.95g、パルミチン酸デキストリン1.0gおよび合成酸化鉄0.05gとして実施例5の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0041】実施例10

スクワランが18.99g、パルミチン酸デキストリン1.0gおよび青色403号を0.01gとした以外は実施例5の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0042】実施例11

非溶媒であるエチルアルコールの温度を40℃とした以外は実施例7の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0043】実施例12

スクワラン、エチルアルコール、および冷却分散剤としてのスクワランは、いずれも実施例1～4の回収液を使用した以外は実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0044】実施例13

実施例1の製法において、エチルアルコール中に液状油溶液を分散する際の攪拌機（プロペラ）の回転数を1150rpmとした以外は、実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0045】実施例14

実施例1の製法において、液状油を19gおよび冷却分散剤を50gとしてスクワランを流動パラフィン（商品

名：シリコール#55、松本油脂株）に替えた以外は実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0046】実施例15

冷却分散剤である流動パラフィンを100g（#55）を用いた以外は、実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0047】実施例16

水分を20wt%含有するエチルアルコールを30g用いた以外は実施例1の製法と同様に行い軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0048】実施例17

実施例1の製法において、非溶媒であるエチルアルコールをイソプロピルアルコールに置き換えた以外は、実施例1の製法と同様におこない軟質微小球ゲルを得た。その平均粒径および粒子のバラツキを測定しその結果を表2に示した。

【0049】実施例18

実施例1で得られた高温度の軟質微小球ゲルを、ポンプ（ノズル径：φ1.2mm、吹管φ1.5mm）をセットした50mlの容器に入れ、3回ストロークしてポンプのノズルより吐出させたところ、液垂れもなくスムーズに約1mlを手の平に取り出すことができた。

【0050】以上の実施例1～17の結果を表2に、比較例1～4の結果を表3にまとめて示した。

【0051】

【表2】

実施例 (単位: g)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
スクワラン	19.0	19.4	18.5	19.0	19.0	"	18.9	18.0	18.95	18.99	18.9	"	"	"	19.0	"	"
液体パラフィン														19.0			
レオパールKL	1.0	0.8	1.5	2.0	0.8	0.8	1.0	0.8	1.0	"	"	"	"	"	"	"	"
エチルアルコール	40	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	20	40	"	30	イソドデカン-140
冷却分散剤としてのスクワラン	100	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	75	スクワラン	スクワラン	スクワラン	スクワラン
ステアリン酸					0.2	0.4											
コレステロール							0.4				0.4						
ヤシ油								0.2									
脂肪酸塩									0.05								
青色403号										0.01							
標準固形	5.79	5.33	5.97	10.38	3.02	3.53	3.58	2.53	3.88	2.87	2.87	2.38	4.38	3.78	2.33	2.88	3.57
平均粒径(μm)	1115	956	1378	1761	917	858	1215	816	1568	1012	934	822	925	975	1182	1037	1239

- *1: エチルアルコールの温度を40℃とした、他の実施例は室温
 *2: 実施例1〜4から回収した、液状油、アルコール、および冷却分散剤を使用
 *3: 混合ベラの回転数は1150rpm、他の実施例は300rpm、エチルアルコールは液状油減と等量使用
 *4: 液状油および冷却分散剤として液状パラフィンを使用
 *5: 液状油はスクワラン、冷却分散剤は液状パラフィンを使用
 *6: 20wt%水分含有エチルアルコールを30g使用
 *7: 非溶媒としてイソドデカン-140を使用

【0052】

【表3】

比較例 (単位: g)

比較例	1	2	3	4
スクワラン	18.9	18.0	19.0	19.0
レオパールKL	0.1	4	1	1
エチルアルコール	40	"	10	40
冷却分散剤としてのスクワラン	100	"	"	"
結果	球状ゲル形成せず	大粒の不定形ゲル	一部のみ球状ゲルを形成	球状ゲル形成せず

比較例1: 多糖エステルとしてレオパールを0.1wt%使用

比較例2: 水分50%のエチルアルコール使用

比較例3: 液状油溶液の0.5倍量の非溶媒量使用

比較例4: 温度50℃の冷却分散剤(スクワラン)使用

【0053】表2および表3比較例の結果が示すように、液状油溶液中のデキストリン脂肪酸エステルの濃度

が1.5~10wt%ではいずれも約1000 μm の軟質微小球ゲルを作製することができた(実施例1~4)。こ

の濃度が1wt%(比較例1)および20wt%(比較例2)ではいずれも微小球ゲルを形成しなかった。また、液状油溶液を非溶媒に注いで高速攪拌により液滴を微細に分散させることによって微小球ゲルの平均粒径を325 μ mと小さくすることができた(実施例13)。また、これらの軟質微小球ゲルには油脂類、色素などを内包することができた(実施例5~10)。さらに、液状油および冷却分散媒として流動パラフィンを用いてもスクワランと同様に軟質微小球ゲルを調製することができた。この場合液状油にスクワランを用い、冷却分散媒として流動パラフィンを用いた異種溶媒の条件においても優れた軟質微小球ゲルを作製することができた(実施例14, 15)。

【0054】非溶媒のエチルアルコールの水分を20wt%とした場合でも良好な軟質微小球ゲルが得られる。特に、水分含量を多くすると、冷却分散媒における溶媒の分離性が大幅に改善できた。この非溶媒をイソプロピルアルコールに替えた場合でも望ましい軟質微小球ゲルが作製できた。また、この非溶媒の量を液状油溶液の等

量以上において良好な軟質微小球ゲルを作製することができた。等量未満では非溶媒が減少するに従って、微小球ゲルの発生量が減少した(実施例16、比較例3)。

【0055】また、前実施例1~17で作製された軟質微小球ゲルについて塗布時の膜感性および感触などについてパネルを用いてその使用感を評価し比較した。評価方法は次の通りである。

評価：各試料について女性10名のパネルを用い、下記の評価項目について5段階の官能評価を行い平均点により判定を行なった。

評価項目：1. 膜感性 2. 滑らかさ 3. 伸び 4. 肌へのなじみ 5. 総合評価。

評価基準：非常に優れている5点、優れている4点、やや優れている3点、劣る2点、非常に劣る1点

判定評価：◎平均点4.5以上、○4.0以上4.5未満、△3.0以上4.0未満、×3.0未満

評価結果を表4に示す。

【0056】

【表4】

塗布試験評価結果

実施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
膜感性	◎	○	◎	◎	○	○	○	○	○	◎	○	○	◎	○	◎	◎	○
滑らかさ	◎	◎	◎	◎	○	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	○
伸び	◎	◎	○	△	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎
肌へのなじみ	◎	○	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	△	◎	◎	◎
総合評価	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	○	◎	◎	◎

【0057】表4の結果から明らかなように、本発明の軟質微小球ゲル(実施例1~17)は、塗膜性、滑らかさ、伸び、肌へのなじみ、総合評価はいずれも優れた結果を示した。比較例においては好ましい微小球ゲルが作製できないため塗布試験は実施できなかった。

【0058】

【発明の効果】以上説明したように、本発明は、ゲル化剤である多糖エステルを溶解した液状油溶液を、該液状油の非溶媒中に分散せしめたのち数倍量の同じ液状油中に注いで冷却、ゲル化させることによって、化粧品、医薬品などの汎用性基剤として有用、かつ安定な平均粒径

100~3000 μ mの軟質微小球ゲルを製造することができる。この軟質微小球ゲルは塗擦によって容易に崩壊する崩壊塗布性を有し、均一な膜感性、エモリエント効果など使用感にすぐれている。またゲル形成溶媒と同種溶媒に分散した親油性軟質微小球ゲルであるため、化粧品、医薬品などに用いた場合、配合上、純度上、使用上、優れたものが得られるのである。また、冷却分散媒および非溶媒については分離回収して繰り返しリサイクルして使用することができるため経済的にも優れている。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.7

A61K 9/06

識別記号

F I

A61K 9/06

テマード(参考)

Fターム(参考) 4C076 AA09 BB31 CC18 DD34P
DD37P DD68P EE54P FF35
4C083 AA121 AA122 AB232 AC021
AC022 AC101 AC102 AC242
AD211 AD242 AD492 BB13
CC01 CC02 DD41 EE03 EE10
4G065 AB01X AB03X AB04Y AB06Y
AB12X AB32X AB33X BB08
CA16 DA02 EA01 EA03 FA01